

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
(Direktoren: Prof. Dr. Lasch, Prof. Kühn, Prof. Dengler),
Abteilung: Professor Dr. H. G. Lasch

**Veränderungen im Elektrokardiogramm
des Kaninchens während des
Sanarelli - Schwartzman - Versuches**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades
bei der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Ina Mentel
aus Brandenburg

Gießen 1967

1969

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
(Direktoren: Prof. Dr. Lasch, Prof. Kühn, Prof. Dengler),
Abteilung: Professor Dr. H. G. Lasch

**Veränderungen im Elektrokardiogramm
des Kaninchens während des
Sanarelli - Schwartzman - Versuches**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades
bei der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Ina Mentel
aus Brandenburg

Gießen 1967



Dekan: Professor Dr. H. RETTIG
Referent: Professor Dr. H.G. LASCH
Korreferent: Professor Dr. H. DOST

Tag der mündlichen Prüfung: 11. März 1969

Gießen 1969

I. Einleitung

II. Methodik

III. Ergebnisse

A: Elektrokardiogrammveränderungen in Leerversuchen

B: Elektrokardiogrammveränderungen in Endotoxinversuchen

1. Frequenz

2. Lagetypen

3. P - Wellen

4. PQ - Zeit

5. QRS - Komplex

6. Erregungsrückbildung

a) Uncharakteristische Erregungsrückbildungs- veränderungen

b) Veränderungen der QT - Zeit

c) Akutes Cor pulmonale

7. Rhythmusstörungen

a) Supraventrikuläre Rhythmusstörungen

Vorhofflimmern

Supraventrikuläre Extrasystolen

b) Ventrikuläre Rhythmusstörungen

Ersatzrhythmus

Ventrikuläre Extrasystolen

Vereinzelte ventrikuläre Extrasystolen

Bigeminie

Polygeminie

Kammereigenrhythmus

Parasystolie

c) Zeitpunkt der Rhythmusstörungen

d) Dauer der Rhythmusstörungen

e) Zusammenfassende Übersicht über Art, Zeitpunkt und Dauer der Rhythmusstörungen

f) Reaktion von 50 Tieren auf Endotoxin

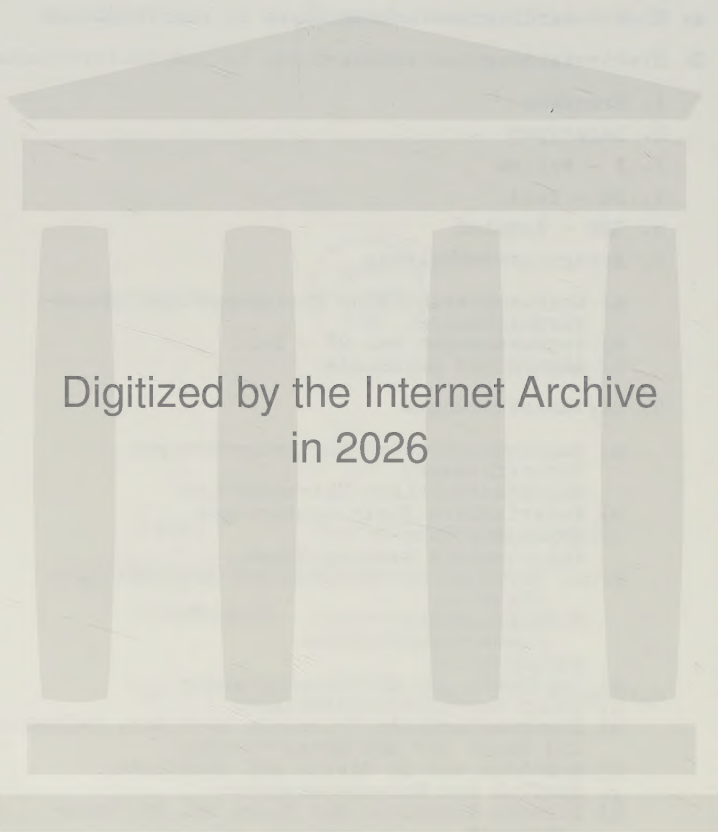
g) Einfluß der Ohrvenenkatheter

h) Äußeres Verhalten der Tiere bei Rhythmus- störungen

IV. Diskussion

V. Zusammenfassung

VI. Literatur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545909_0021

I. EINLEITUNG

Der Italiener Sanarelli (22) spritzte 1924 Kaninchen subletale Dosen von Choleravibrionen und im Abstand von 24 Stunden kleine Colitoxin-Mengen intravenös. Die meisten Tiere starben innerhalb von weiteren 24 Stunden. Bei Sektion der Tiere wurden eine hämorrhagische Diathese sowie Veränderungen an Darm und Nieren gefunden. Drei Jahre später sah der Amerikaner Schwartzman (25) schwere hämorrhagische Nekrosen an der Kaninchenhaut, wenn er zunächst intrakutan und 24 Stunden später dann intravenös Typhus-Vakzine injizierte. Apitz (2) wies 1935 erstmals auf einen möglichen Zusammenhang der Phänomene von Sanarelli und Schwartzman hin. Unter dem Schwartzman - Sanarelli - Phänomen (SSP) wird sowohl die generalisierte Form als auch die lokale Reaktion verstanden. Die Abkürzung SSP wird in der folgenden Arbeit nur für die generalisierte Form verwandt.

Ein SSP kann durch zweimalige intravenöse Injektion von Endotoxin, einem Lipopolysaccharid gramnegativer Bakterien, ausgelöst werden. Der günstigste zeitliche Abstand beider Injektionen liegt bei 24 Stunden. Ein Kaninchen, das diesen Versuchsbedingungen unterworfen wird, hat drei Reaktionsmöglichkeiten:

1. Es erliegt innerhalb einiger Stunden nach Erst- bzw. Zweitinjektion einem Endotoxinschock.
2. Es stirbt an einem protrahierten Schock und weist ein SSP auf.
3. Es überlebt ohne Krankheitserscheinungen.

Das klassische Merkmal eines SSP sind Nierenrindennekrosen. Jedoch auch andere innere Organe wie z.B. Milz, Darm, Lunge oder Herz weisen Veränderungen auf. Viel früher als diese morphologischen, makroskopisch sichtbaren Veränderungen reagiert das Blutgerinnungssystem, das nach einer kurzen Phase der Hyperkoagulabilität einen Abfall der Thrombozyten, einen Aktivitätsverlust der Blutthrombokinasen und

eine Abnahme des Prothrombins sowie der Faktoren II, V und VII zeigt. Die Veränderungen im Gesamtsystem der Blutgerinnung können sowohl den Ausfall von Fibrin in der Gefäßendstrecke als auch die das SSP charakterisierende allgemeine hämorrhagische Diathese, die insgesamt als Ausdruck einer " Verbrauchskoagulopathie " (17) gedeutet werden kann, erklären (14).

Folgen der Zirkulationsstörungen zeigen sich nicht nur in den Nierenrindennekrosen, sondern z.B. auch in den von Apitz (1) nachgewiesenen Nekrosen und Verfettungen des Herzmuskels. Diese mußten sich im Elektrokardiogramm im Sinne einer diffusen Herzmuskelschädigung als Erregungsrückbildungsstörungen, wie sie Büchner und Lucadou (5) bei experimenteller Coronarinsuffizienz gefunden haben, nachweisen lassen.

Theoretisch könnte das Elektrokardiogramm aber noch weitere Veränderungen, z.B. charakteristische Erregungsrückbildungsstörungen wie bei einem Herzinfarkt, zeigen. Außerdem wäre es auch durchaus denkbar, daß sich veränderte Herzkreislaufverhältnisse in einem Wechsel des elektrokardiographischen Lagetyps des Herzens äußern. Da Endotoxin vasoaktive Substanzen freisetzt (12, 13), die die Herzschlagfolge beeinflussen können - wie dies beim Kaninchen z.B. vom Histamin her bekannt ist (6) -, ist auch mit der Möglichkeit zu rechnen, daß Herzrhythmusstörungen auftreten. Bei Affen (9) und ebenfalls bei Hunden (27) wurden nach Endotoxininjektionen bei gelegentlicher Registrierung der Elektrokardiogramme keine Rhythmusstörungen beobachtet. Ferner könnten sich die P - Wellen im Sinne eines P pulmonale ändern, oder es könnten die elektrokardiographischen Zeichen wie bei einem akuten oder chronischen Cor pulmonale auftreten.

Über Befunde am Kaninchen ist nichts bekannt, daher wird in der vorliegenden Arbeit untersucht, ob Kaninchen, die den Versuchsbedingungen eines SSP unterworfen werden, Elektrokardiogrammveränderungen zeigen. Falls dies der Fall ist, soll versucht werden, eine Erklärung für die einzelnen Phänomene zu finden.

II. M E T H O D I K

Zur Untersuchung der möglichen Elektrokardiogrammveränderungen standen 70 Kaninchen beiderlei Geschlechts zur Verfügung. Die einzelnen Tiere wogen zwischen 1,5 und 3,5 kg. Die Extremitätenelektrokardiogramme der wachen, nicht narkotisierten Tiere wurden mit einem Multiscriptor der Fa. Hellige registriert. Die Zeitkonstante des Gerätes wurde mit 1,8 sec angegeben. Die Eichzacke wurde eingestellt auf 1mV gleich 1,5 cm.

Während der Registrierperiode sollten sich die Tiere in einer möglichst natürlichen Haltung befinden, da Veith (26) bei einem von 7 Kaninchen, die er in Rückenlage auf ein Kaninchenbrett gebunden hatte, zahlreiche ventrikuläre Extrasystolen beobachtet hatte. Da die Elektrokardiogramme der Tiere in ihrer gewohnten hockenden Haltung zu sehr von Muskelzittern überlagert waren, wurden die Tiere so auf einen Tisch gelagert, daß sie auf ihren Unterschenkeln lagen und ihre Füße über die Tischkante hingen. In dieser, der natürlichen Haltung weitgehend angenäherten Position konnte man bei geschlossenen Frequenzblenden Elektrokardiogramme ableiten, die nicht mehr wesentlich von Muskelzittern überlagert waren. Erstaunlicherweise blieben die Tiere in der eben beschriebenen Haltung im Durchschnitt bis zu 15 Minuten ruhig liegen, besonders dann, wenn man eine Hand oder einen leichten Gegenstand auf Ohren und Nacken legte; bei einem allerdings geringen Teil der Tiere mußte der Kopf außerdem dick mit Zellstoff abgedeckt werden (19).

Um einen möglichst gut leitfähigen Kontakt zwischen Elektroden und Haut zu erreichen, wurden häufig Nadelelektroden (24, 26) empfohlen. Andere Autoren (7) rasierten das Fell, bestrichen die Haut mit Elektrodenpaste und wickelten Kupferstreifen um die Extremitäten. In Anlehnung an die Methodik von Franke (8) und Levine (19) wurden bei den vorliegenden Versuchen Plattenelektroden benutzt,

die von Gummimanschetten in fester Lage gehalten wurden. Zuvor wurden die Haare der Unterläufe mit Kernseifenwasser angefeuchtet, dann wurden sie weitgehend zur Seite geschoben. Auf diese Weise wurde eine größere Hautfläche frei, auf die zunächst feuchte Zellstofftupfer und dann die Plattenelektroden gelegt wurden. Es ergab sich, daß Wechselstrom durch sorgfältiges Anlegen der Elektroden - die Zellstofftupfer durften auf keinen Fall zu feucht sein - und durch Verwendung einer trockenen Unterlage vermieden werden konnte. Ferner erwies es sich als notwendig, die Kabel zu den Elektroden der Vorderpfoten durch dicke Pappröhrchen vor dem Durchnagen zu schützen.

Von den 70 Kaninchen wurden 50 Tiere den Versuchsbedingungen zum Auslösen eines SSP unterworfen, während die restlichen 20 Tiere in einem Leerversuch untersucht wurden. Da von einem Teil der Tiere in anderer Fragestellung Blut benötigt wurde, bekamen diese einen Ohrvenenkatheter, allerdings mindestens 24 Stunden vor der ersten Endotoxininjektion, gelegt.

Versuchsbedingungen für die 50 Tiere im Endotoxin - Versuch.

Als präparative Dosis erhielten 46 Tiere 0,05 und 4 Tiere 0,03mg Endotoxin/kg Körpergewicht injiziert. Die auslösende Dosis 24 Stunden später betrug bei 19 Tieren das Vierfache, bei 23 Tieren das Achtfache der präparativen Dosis; 8 Tiere waren nach der präparativen Dosis gestorben. 35 Tiere erhielten die Injektionen durch einen Ohrvenenkatheter - es wurde sorgfältig darauf geachtet, keine Luftembolie zu setzen -, 15 direkt in die Marginalvene des Ohres. Die Tiere, die 24 Stunden nach Zweitinjektion noch lebten, wurden mit Pernocton^R getötet. Alle Tiere wurden seziert. Als Kriterium für ein SSP wurden makroskopisch sichtbare Nierenrindennekrosen gewertet.

Versuchsbedingungen für die 20 Tiere im Leerversuch.

Den Tieren wurden Flüssigkeitsmengen (bei Erstinjektion 1ml, bei Zweitinjektion 4ml physiologische Kochsalzlösung) gespritzt, die ungefähr jenen entsprachen, mit denen das Endotoxin der anderen Tiergruppe zugeführt wurde. 10 Tiere bekamen die Injektionen durch einen Ohrvenenkatheter - auch in diesem Falle war man bemüht, eine Luftembolie zu vermeiden -, 10 direkt in die Marginalvene des Ohres. Diese 20 Tiere wurden nicht sofort, sondern erst im Rahmen anderer Versuche getötet.

Von allen 70 Kaninchen wurde vor der Erstinjektion 5 Minuten lang und unmittelbar nach dieser Injektion über 80 bis 90 Minuten fortlaufend ein Elektrokardiogramm geschrieben. Überlebten die Tiere die Erstinjektion, so wurde frühestens nach 3 Stunden noch einmal über 5 Minuten ein Elektrokardiogramm abgeleitet. Diese überlebenden Tiere erhielten dann 24 Stunden nach ihrer präparativen Dosis die auslösende Dosis von Endotoxin. Auch vor dieser Zweitinjektion wurde 5 Minuten lang und nach der Injektion wiederum 80 bis 90 Minuten fortlaufend ein Elektrokardiogramm registriert. Auch in diesem Falle wurde frühestens nach 3 Stunden (sofern die Tiere überlebten) nochmals ein Elektrokardiogramm geschrieben. Ferner wurde 48 Stunden nach Erstinjektion von allen noch lebenden Tieren ein Elektrokardiogramm abgeleitet. In einzelnen Fällen wurde die Beobachtungszeit von 80 bis 90 Minuten überschritten und zwar immer dann, wenn Rhythmusstörungen zu beobachten waren oder wenn es den Tieren besonders schlecht ging.

Die Geschwindigkeit des Papiervorschubes betrug zur laufenden Überwachung 1mm/sec. In den ersten 10 Minuten nach Injektion wurde im Abstand von einer Minute, später im Abstand von 5 Minuten einige Sekunden lang mit einer Papiergeschwindigkeit von 100mm/sec registriert. Auf diese Weise konnte alle 5 Minuten die Erregungsrückbildung beurteilt werden. Beim Auftreten von Rhythmusstörungen, die auch bei einer Papiergeschwindigkeit von 1mm/sec auffielen, wurde sofort auf eine schnellere Papiergeschwindigkeit umgeschaltet.

III. E R G E B N I S S E

A : Elektrokardiogrammveränderungen in Leerversuchen

Um sicher zu sein, daß Veränderungen in den Elektrokardiogrammen auf einer Wirkung von Endotoxin beruhen und nicht durch äußere Versuchsbedingungen ausgelöst werden, wurden 20 Leerversuche durchgeführt. Dabei wurde darauf geachtet, daß auch bei diesen Tieren die Elektrokardiogramme in der oben beschriebenen Haltung der Tiere abgeleitet wurden.

Während der gesamten Registrierperiode zeigten diese 20 Tiere weder Veränderungen der P-Wellen, noch eine Verlängerung der PQ-Zeit oder eine Verbreiterung der QRS-Komplexe. Es konnten auch keine Veränderungen der ST-Strecken und T-Wellen beobachtet werden. Gelegentlich zeigten die Tiere einen Wechsel des elektrokardiographischen Lagetyps ihres Herzens, besonders dann, wenn sie unruhig waren oder wenn sie nach einem Sprung vom Tisch erneut zum Registrieren hingelegt wurden.

Bei den 10 Tieren, denen die physiologische Kochsalzlösung durch einen Ohrvenenkatheter zugeführt wurde, hatten 9 Tiere 1 bis 5 vereinzelte Extrasystolen während der Beobachtungszeit. Ein weiteres Tier zeigte während dieser Zeit 30 vereinzelte Extrasystolen; bei ihm lag bei der späteren Sektion der Katheter im rechten Ventrikel.

Alle 10 Tiere, die die physiologische Kochsalzlösung intravenös erhalten hatten, wiesen während der gesamten Beobachtungszeit ebenfalls 1 bis 5 Extrasystolen auf; eines von ihnen hatte allerdings 10 vereinzelte einfallende Extrasystolen.

Bei ein- und demselben Tier konnten die verschiedenen Extrasystolen die Konfiguration sowohl wie bei einem Rechts- als auch bei einem Linksschenkelblock aufweisen. Diese vereinzelten Extrasystolen waren die einzigen Rhythmusstörungen dieser Tiere; in der genannten Häufigkeit werden sie als physiologisch betrachtet.

B : Elektrokardiogrammveränderungen in Endotoxinversuchen

Die Extremitätenelektrokardiogramme wurden in der üblichen Reihenfolge - Frequenzbestimmung, Feststellung des Lagetyps, Beschreibung der P-Wellen, Ausmessen der PQ-Zeit und des QRS-Komplexes der Normalschläge, sowie der Beschreibung der Erregungsrückbildungsveränderungen - ausgewertet. Die Analyse der Rhythmusstörungen wurde zum Schluß vorgenommen.

1. Frequenz

Nach 5 minütiger Ruhelage der Tiere betrug die mittlere Herzfrequenz der 50 Kaninchen vor Erstinjektion von Endotoxin 262 Schläge/Minute. Als Minimum konnte man 190, als Maximum 350 Herzschläge/Minute registrieren. Die Herzfrequenz des einzelnen Tieres wies während der gesamten Registrierperiode einen Schwankungsbereich von maximal 100 Schlägen/Minute auf. Diese Frequenzschwankungen traten unabhängig vom Zeitpunkt der Endotoxininjektionen auf. Eine Abhängigkeit der Frequenz vom Gewicht der Tiere konnte nicht festgestellt werden.

2. Lagetypen

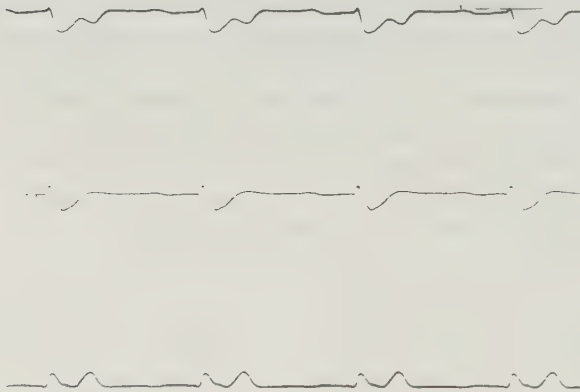
Vor Erstinjektion von Endotoxin zeigten von den 50 Kaninchen im Elektrokardiogramm 19 einen Linkstyp, 11 einen Indifferenztyp, 12 einen Steiltyp und 8 einen Rechtstyp. Im Laufe der Registrierung konnte häufig ein Typenwandel festgestellt werden. Da eine Änderung der Herzlage bei Kaninchen schon willkürlich durch geringe Lageveränderungen erzeugt werden kann - wie es auch schon die Leerversuche zeigten -, kann dieser uncharakteristische Typenwandel wahrscheinlich nicht mit einer Herzkreislaufbelastung in Verbindung gebracht werden.

3. P - Wellen

Die P-Wellen erschienen immer vollkommen unauffällig. Lediglich ein Tier zeigte ab der 30. Minute nach präparativer Dosis ein Vorhofflimmern, aus dem eine absolute Arrhythmie der Kammer resultierte.

4. PQ - Zeit

Die PQ-Zeit lag bei den 50 Kaninchen vor Erstinjektion von Endotoxin zwischen 0,045 und 0,07 sec (4 mal 0,045 sec, 10 mal 0,05 sec, 16 mal 0,055 sec, 9 mal 0,06 sec, 5 mal 0,065 sec, 6 mal 0,07 sec). Eine Verlängerung der PQ-Zeit im Sinne einer atrio-ventrikulären Blockierung 1. Grades konnte nur präfinal nachgewiesen werden (Abb. 1, PQ-Zeit 0,12 sec). Höhergradige atrio-ventrikuläre Blockierungen konnten bei den Kaninchen nie beobachtet werden.



100 mm/sec

Fr. 160/min

Tier Me 14 a-v Block 1. Grades 41 min nach 2. Injektion

30 sec später klinisch tot

Abbildung 1

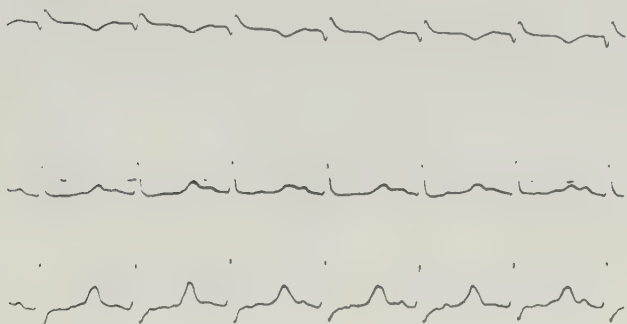
5. QRS - Komplex

Zu einer Verbreiterung des QRS-Komplexes kam es bei den Tieren nie, solange ein Sinusrhythmus bestand. Eine Ausnahme bereitete die unter den Rhythmusstörungen zu besprechende Antwort der Kammern auf eine heterotrope Reizbildung.

6. Erregungsrückbildungsveränderungen

a) Uncharakteristische Erregungsrückbildungsveränderungen

Alle 11 Tiere, die 48 Stunden nach Erstinjektion getötet wurden und Nierenrindennekrosen aufwiesen, zeigten im Elektrokardiogramm vor Injektion von Pernocton erhebliche Störungen der Erregungsrückbildung (Abb. 2).



100 mm/sec

Fr. 255/min

Tier H 106 erhebliche Erregungsrückbildungsveränderungen

48 Stunden nach 1. Injektion; Pernocton getötet; SSP

Abbildung 2

Regelmäßiger Sinusrhythmus (die P-Wellen sind am besten in Ableitung II zu erkennen); Steiltyp; terminale T Negativitäten in Ableitung I; geringe Senkung der ST Strecke mit Übergang in positive T Wellen in den Ableitungen II und III. QT Verlängerung auf 0,18 sec. (Normwert der Regressionsgleichung s. Abb. 3 0,14 sec)

Auch andere Tiere zeigten zu verschiedenen Zeitpunkten nach Injektionsbeginn Erregungsrückbildungsveränderungen. Diese waren jedoch nur geringfügig in Form leichter ST - Strecken - Senkungen ausgeprägt und nur flüchtig nachweisbar.

b) Veränderungen der QT - Zeit

Bei denselben 11 Kaninchen trat 48 Stunden nach Erstinjektion als weitere charakteristische Elektrokardiogrammveränderung eine Verlängerung der QT-Zeit auf, ohne daß gleichzeitig die Herzfrequenz langsamer wurde. Die Beziehung der beiden Meßgrößen zueinander erfährt also im SSP eine Veränderung.

Um diese Beobachtung statistisch sichern zu können, mußte zunächst die für den gesunden Menschen bekannte Relation zwischen QT-Zeit und Herzfrequenz auch für das gesunde Kaninchen ermittelt werden. Da die wenigen in der Literatur angegebenen Werte (15, 18) dazu nicht ausreichten, wurden in eigenen Elektrokardiogrammen von 70 gesunden Kaninchen die QT-Zeiten und die zugehörigen Herzfrequenzen ausgemessen und einer Korrelationsberechnung zugrunde gelegt.

Die Auftragung der einzelnen Meßwerte in ein Koordinatensystem mit der Herzfrequenz (60 : RR Abstand) als Abszisse und der QT-Zeit als Ordinate (Abb. 3) zeigte eine Beziehung zwischen QT-Zeit und Herzfrequenz. Nach der Anordnung der Einzelpunkte war nicht mit einer linearen Funktion zu rechnen. Eine Regressions"gerade" konnte sich daher nur mit Hilfe eines semilogarithmischen Koordinatensystems ergeben. Zur Ermittlung der Regressionsgleichung wurde daher von der Herzfrequenz jeweils der Logarithmus des Einzelwertes verwandt, während bei der QT-Zeit die gemessenen Einzelwerte direkt benutzt wurden. Zur graphischen Darstellung der Gleichung wurde dann für die Abszisse nicht eine logarithmische, sondern eine lineare Einteilung verwandt. Die endgültige Kurve ist daher wieder alinear, weist aber für den interessierenden Bereich einen nur gering von der Linearität abweichenden Verlauf auf. Wie beim Menschen nimmt die QT-Zeit mit kleiner werdender Herzfrequenz zu, weitergehende Übereinstimmungen fehlen jedoch. Die Regressionsgleichung (Abb. 3) ist mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,88$ statistisch signifikant.

Aus dem Diagramm (Abb. 3) geht eindeutig hervor, daß die QT-Zeit der 11 Kaninchen, die 48 Stunden nach Erstinjektion getötet wurden und ein SSP aufwiesen, kurz vor ihrem Tode absolut und nicht etwa nur relativ zur Herzfrequenz verlängert war. 10 von 11 Werten lagen weit außerhalb des Bereiches der "Normalwerte".

Die QT-Zeiten der 12 Kaninchen, die 48 Stunden nach Erstinjektion getötet wurden und makroskopisch kein SSP aufwiesen, lagen kurz vor der Tötung bei 10 Tieren oberhalb der "Regressionskurve", aber noch im Bereich der "Normalwerte". Nur ein Wert lag auf der Kurve und ein weiterer knapp darunter. (Diese 12 Werte sind nicht in Abb. 3 eingetragen).

Abb. 3 : Beziehung zwischen QT-Zeit und Herzfrequenz
(RR Abstand) bei gesunden Kaninchen und bei
Kaninchen, die 48 Stunden nach Erstinjektion
getötet wurden und ein SSP aufwiesen.
(Messung der QT-Zeit vor Injektion von Pernocton)

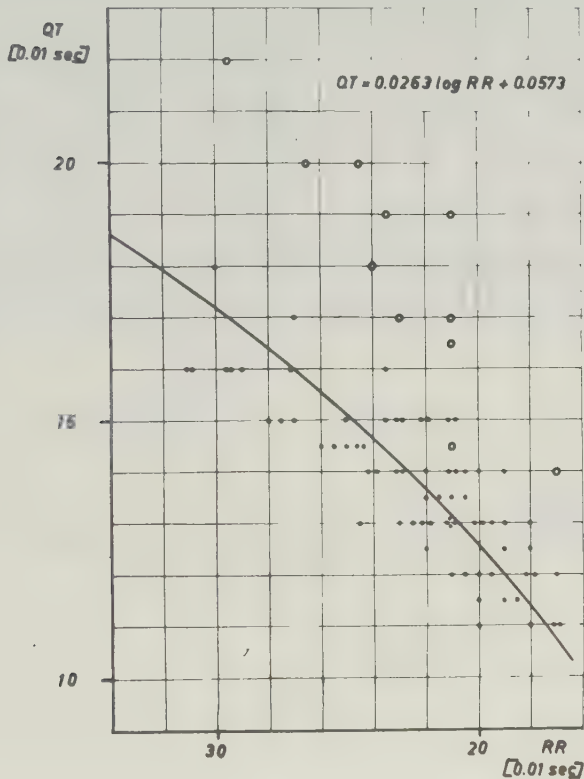


Abbildung 3

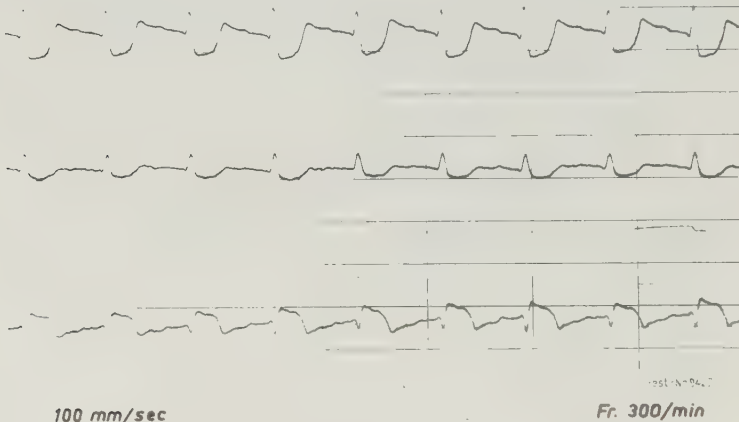
Punkte = "Normalwerte" von 70 Kaninchen

Kreise = Werte von 11 Kaninchen, die 48 Stunden nach Erst-
injektion getötet wurden und ein SSP aufwiesen

Korrelationskoeffizient der Regressionsgleichung (oben rechts)
 $r = 0,88$

c) Charakteristische Erregungsrückbildungsveränderungen im Sinne eines akuten Cor pulmonale

Elektrokardiographische Veränderungen wie bei einem akuten Cor pulmonale konnten bei zahlreichen Tieren in angedeuteter oder fraglicher Form beobachtet werden. 8 Tiere zeigten das Mc Ginn-White-Syndrom so ausgeprägt wie es in Abbildung 4 zu sehen ist.



100 mm/sec

Fr. 300/min

Tier Me 31 akutes cor pulmonale 60 min nach 2. Injektion

4 Stunden nach 2. Injektion gestorben

Abbildung 4

S I-Q III-Typ mit gehobenem Abgang der ST-Strecke in Ableitung III mit Übergang in terminale T Negativitäten (sogenanntes Mc Ginn-White-Syndrom). Zum Unterschied zum frischen Hinterwandinfarkt geht in Ableitung II die ST-Strecke gesenkt und nicht gehoben ab.

Tier	Cor pulmonale Beginn (Min.n.ET-Inj.)	Rhythmusstörungen (Min.n.ET-Inj.)	Tod (Min.n.ET-Inj.)	Überlebens- intervall ^{x)}
nach 1. Me 8 Inj.	135.	37.-57.	165	30 Min.
N 5	135.	91.-92. 130.-140.	180	45 Min.
nach P 9	47.-48. ^{xx)}	19.-60.	60	13 Min.
2. Me 16	10.	19.-21.	22	12 Min.
Inj. Me 31	25.	10.-15. 27.-28. 79.-80.	240	215 Min.
H 135	13.	keine	22	9 Min.
H 151	150.	keine	152	2 Min.
H 164	270.	28.-31.	Pernocton getötet	SSP

Min.n.ET-Inj. = Minuten nach Endotoxin-Injektion

x) = Vom Zeitpunkt des Auftretens von Elektrokardiogrammveränderungen in Form eines akuten Cor pulmonale

xx) = Die Kammertachykardie wurde in diesem Zeitraum von Sinusschlägen unterbrochen.

Tabelle 1

Die elektrokardiographischen Veränderungen wie bei einem akuten Cor pulmonale (Tabelle 1) waren bei 7 Tieren nach Zweitinjektion und nur bei einem Tier nach Erstinjektion zu beobachten. 6 Tiere wiesen außerdem Rhythmusstörungen auf und zwar dreimal sowohl vor wie nach (N 5; P 9; Me 31), zweimal nur vor (Me 8; H 164) und einmal nur nach (Me 16) den elektrokardiographischen Hinweisen auf ein akutes Cor pulmonale. Die Überlebenszeit nach dem Beginn des akuten Cor pulmonale lag bei 6 Tieren zwischen 2 und 45 Minuten; ein weiteres Tier überlebte 215 Minuten; das achte Tier wurde mit Pernocton getötet, es zeigte zu diesem Zeitpunkt auch noch das Mc Ginn-White-Syndrom und bei seiner Sektion ein typisches SSP. Die beiden Tiere (H 151; H 135), bei denen keine andere Rhythmusstörung außer einer präfinalen Sinusarrhythmie zu beobachten war, hatten mit 2 bzw. 9 Minuten die kürzesten Überlebenszeiten nach den Hinweisen auf ein akutes Cor pulmonale.

7. Rhythmusstörungen

Die auffälligsten Veränderungen in den Elektrokardiogrammen unter der Einwirkung von Endotoxin waren Rhythmusstörungen.

Rhythmusstörungen als Folge von Erregungsleitungsstörungen wurden nur präfinal als atrio - ventrikuläre Blockierungen 1. Grades beobachtet. Von den Reizbildungsstörungen konnten stärkere Sinusarrhythmien ebenfalls nur präfinal registriert werden. Paroxysmale Tachykardien, Ersatzsystolen, A-v Dissoziation und Interferenzdissoziation wiesen die Elektrokardiogramme der Kaninchen nie vor deren klinischem Tod auf (elektrische Aktionspotentiale des Herzens waren im Elektrokardiogramm auch noch nach Atemstillstand und Reaktionslosigkeit der Tiere abzuleiten).

Zu den "spontanen Rhythmusstörungen" unter der Wirkung von Endotoxin wurden die präfinalen Veränderungen der Herzschlagfolge nicht gezählt. Es mußte eine phasenweise Aktivität der heterotropen Reizbildungszentren nachweisbar sein. Vereinzelte ventrikuläre Extrasystolen wurden deswegen nicht zu den Rhythmusstörungen im engeren Sinne gerechnet, weil sie auch bei den Tieren in den Leerversuchen nachweisbar waren.

Spontane Rhythmusstörungen nach Erst- bzw. Zweitinjektion von Endotoxin wiesen 20 Kaninchen auf. Alle sind sie auf eine heterotrope Reizbildungsstörung zurückzuführen. Zwei von ihnen gingen von supraventrikulären Teilen des Herzens aus, während die übrigen ektopen Reizbildungszentren in den Kammern lagen.

a) Supraventrikuläre Rhythmusstörungen

Vorhofflimmern

Eine absolute Arrhythmie infolge Vorhofflimmerns trat bei einem Kaninchen 30 Minuten nach präparativer Dosis auf. Eine halbe Stunde später war es klinisch tot.

Supraventrikuläre Extrasystolen

Bei einem Kaninchen wurden in der 34. bis 35. Minute nach Zweitinjektion eine Polygeminie von salvenförmig einfallenden supraventrikulären Extrasystolen unterbrochen.

b) Ventrikuläre Rhythmusstörungen

Ersatzrhythmus

Bei einer Ersatzsystole ist der Abstand von der letzten auf die Kammer übergeleiteten Erregung länger als das normale Intervall. Die Erregungsbildung in tiefer gelegenen Zentren kann bei völligem Ausfall des Sinusknotens, einem sinuatrialen Block, bei hohen Frequenzschwankungen im Sinusknoten und bei atrio-ventrikulären Blockierungen erwachen. Fallen mehrere Ersatzsystolen hintereinander ein, so erhält man einen Ersatzrhythmus.

Vor dem klinischen Tod zeigte nur ein Tier zwischen der 10. und 15. Minute nach auslösender Dosis streckenweise einen von den Kammern ausgehenden Ersatzrhythmus. Dasselbe Tier hatte auch schon nach Erstinjektion Rhythmusstörungen in Form von einem Bigeminus und einer verschiedenen starken Extrasystolie und wies nach Zweitinjektion streckenweise eine Kammertachykardie auf. 4 Stunden nach Zweitinjektion starb es. Makroskopisch waren keine Nierenrindennekrosen nachweisbar.

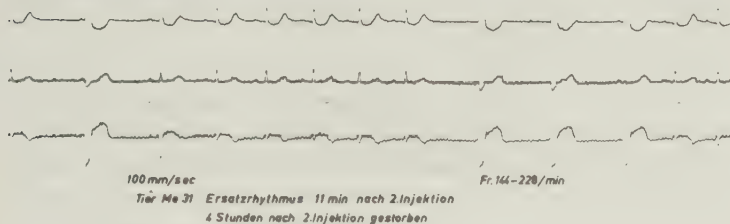


Abbildung 5

Die 2. 3. 9. 10. und 11. Kammeraktionen bilden einen Ersatzrhythmus (er umfaßt einmal 2, das andere mal 3 Herzaktionen). Die 3. Kammeraktion entspricht einer Kombinationssystole. Die PQ-Zeit liegt mit 0,055 sec unter derjenigen der Normalschläge (0,065 sec); die Form des QRS-Komplexes zeigt eine Mischung zwischen der des 2. und 4. Elektroventrikulogramms. Die 11. Kammeraktion kann wegen der kurzen PQ-Zeit von 0,03 sec kaum ein Kombinationsschlag sein. - Der Ersatzrhythmus entsteht in diesem Falle durch ein so starkes Absinken der Sinusfrequenz - eine sinu-aurikuläre Blockierung ist nicht sicher auszuschließen -, daß ein anderes, bradykarderes Reizbildungszentrum die Führung übernimmt.

Ventrikuläre Extrasystolen

Die Bezeichnung Extrasystole stammt aus dem Tierversuch. 1876 beobachtete Marey (20), daß der Herzmuskel einen einmaligen mechanischen oder elektrischen Extrareiz mit einem Extraschlag, einer Extrasystole, beantwortet. Wenn die einfallenden Extrasystolen nicht vereinzelt vorkommen, sondern jeder 2., 3. oder n. Normalschlag von einer Extrasystole gefolgt wird, so wird diese Rhythmusstörung als eine 2:1, 3:1 bzw. n:1 Extrasystolie bezeichnet. Eine Bigeminie entspricht einer 1:1 Extrasystolie, hingegen spricht man von einer Trigeminie, wenn einem Normalschlag 2 Extrasystolen folgen.

Vereinzelte ventrikuläre Extrasystolen

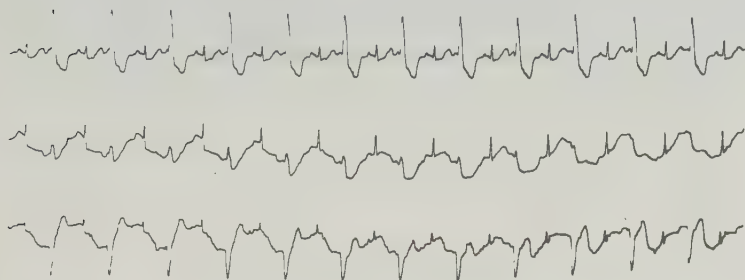
Bei allen 50 Tieren konnten vereinzelte ventrikuläre Extrasystolen, bis zu 5 während der gesamten Beobachtungszeit, registriert werden (diese gehören nach der eingangs gegebenen Definition nicht zu den Rhythmusstörungen im engeren Sinne). Diese vereinzelt Extrasystolen zeigten unterschiedliche Konfiguration, wie dies auch bei den Leerversuchen festgestellt wurde.

Die Rhythmusstörungen im engeren Sinne wurden nach ihrer Intensität eingeteilt, und zwar in leichtere Formen, unter denen n:1 bis 1:1 Extrasystolie zu verstehen sind, und schwere Formen, die die Trigeminie bis Polygeminie und Kammer-tachykardie umfassen. Die Rhythmusstörungen wurden nach der am stärksten zu beobachtenden Form den einzelnen Gruppen zugeordnet.

Bigeminie

Bei 8 Kaninchen fielen ventrikuläre Extrasystolen im Bigeminustakt (Abbildungen 6 und 7) über einige Minuten zwischen der 24. und 50. Minute nach Erst- bzw. Zweitinjektion ein. Ein weiteres Tier wies diese Rhythmusstörung von der 32. bis 84. Minute nach präparativer Dosis auf. 5 Tiere zeig-

ten dazwischen oder danach eine 2:1, 3:1 oder 4:1 Extrasystolie. Bei 5 Tieren fielen die Extrasystolen zum Teil so in die PQ-Zeit ein, daß sie zu Kombinationssystolen wurden.



50 mm/sec

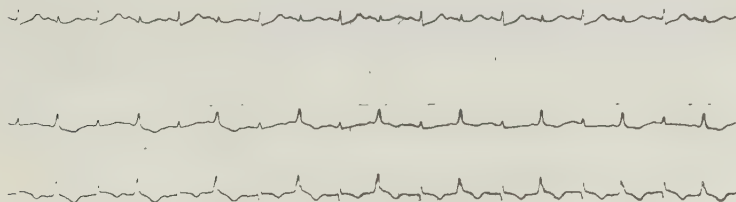
Fr. 270/min

Tier H 34 Bigeminus 38 min nach 1. Injektion

48 Stunden nach 1. Injektion getötet; SSP

Abbildung 6

PQ-Zeit der Normalschläge = 0,045 sec; "PQ-Zeit" der Extrasystolen = 0,015 sec. Die Schwankungen der Kurve in Abl. II und III sind atemsynchron.



100 mm/sec

Fr. 202/min

Tier H 164 Bigeminus 20 min nach 2. Injektion

PQ Zeit des Normalschlages: 0.055 sec

PQ Zeit der Extrasystole: 0.045 sec

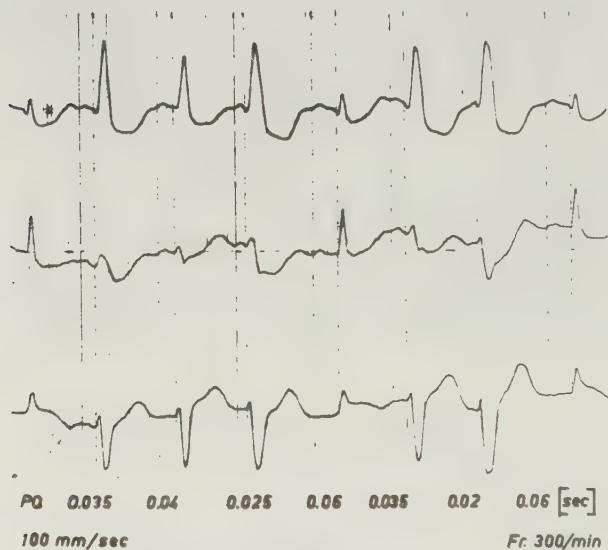
48 Stunden nach 1. Injektion getötet; SSP

Abbildung 7

Bei der 1., 3., 5. usw. Herzerregung handelt es sich um vom Sinusknoten übergeleitete Kammererregungen. Die jeweils dazwischen liegenden Extrasystolen sehen alle vollkommen gleich aus. Da die Extraschläge alle in die PQ-Zeit einfallen, könnte es sich in diesem Falle auch um Kombinationsschläge handeln.

Polygeminie

7 Tiere wiesen eine Polygeminie auf, die z.T. von weniger starken Graden der Extrasystolie unterbrochen wurde, bzw. über eine Extrasystolie in einen regelmäßigen Sinusrhythmus überging. Gleichzeitig zeigten diese Tiere verschiedenste Grade von Kombinationssystolen, je nach dem zeitlichen Einfall der Extrasystolen in die PQ - Zeit (Abb. 8).



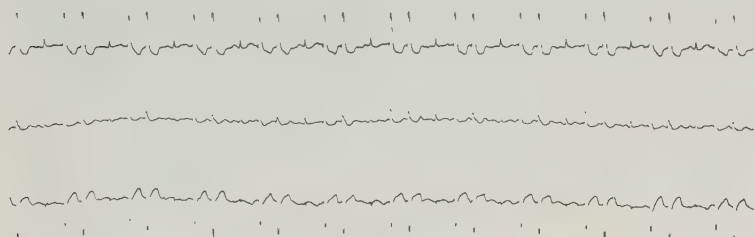
Tier Me 16 verschiedenste Grade von Kombinationssystolen

80 min nach 1. Injektion; 12 min n. 2. Inj. gestorben

Abbildung 8

Die 1., 5. und 8. Erregung werden als Normalschlag aufgefaßt. Die Extraschläge sind um so weniger deformiert je später sie nach der P-Welle beginnen.

Die früheste Rhythmusstörung setzte eine Minute nach präparativer Dosis ein und dauerte eine Minute lang an. Es war gleichfalls eine Polygeminie, die streckenweise von einer Extrasystolie unterbrochen wurde. kurze Zeit war nur ein reiner Trigeminus nachweisbar (Abb. 9). Weiter zeigte dieses Tier keine Rhythmusstörungen.



50 mm/sec

Fr. 300/min

Tier H 145 Trigeminus 90 sec nach 1. Injektion

10 Stunden nach 2. Injektion gestorben; SSP

Abbildung 9

PQ-Zeit der Normalschläge=0,05 sec; "PQ-Zeit" der ersten Extrasystole nach einem Normalschlag=0,02 sec; "PQ-Zeit" der zweiten Extrasystole nach einem Normalschlag=0,01 sec. Die jeweils erste Extrasystole ist weniger deformiert als die zweite (am besten in Abl. III).

Auffallend war, daß die Extrasystolen die Konfiguration wie bei einem Linksschenkelblock aufwiesen; das ektope Reizbildungszentrum dürfte also im allgemeinen im Bereich des rechten Ventrikels liegen.

Ferner wurde bis auf Kombinationssystolen immer nur eine Form der Extrasystole, also keine polytopen Extrasystolen beobachtet.

Kammereigenrhythmus

Einen Kammereigenrhythmus, der überlebt wurde, zeigten 3 Kaninchen nach der auslösenden Dosis.

Ein Kaninchen wies 19 Minuten nach Zweitinjektion 40 Minuten lang einen streckenweise arrhythmischen Kammer-eigenrhythmus auf. 60 Minuten nach der Zweitinjektion starb das Kaninchen.

Das Tier, dessen Elektrokardiogramm Ersatzrhythmen enthielt, bekam von der 27. bis 28. Minute und von der 79. bis 80. Minute nach der auslösenden Dosis eine Kammertachykardie (Abb. 10).

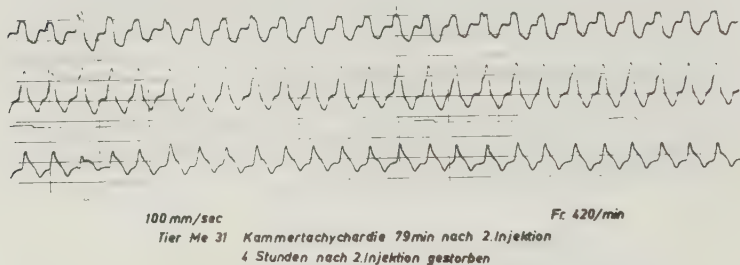


Abbildung 10

Bei einem anderen Tier sah man 45 Minuten nach Erstinjektion über 3 Minuten einen Bigeminus, zum Teil mit Kombinationssystolen. Dieses Tier zeigte 9 Stunden 23 Minuten nach Zweitinjektion über 7 registrierte Minuten einen Kammer-eigenrhythmus mit einer Frequenz von 350 Schlägen/Minute. 24 Stunden nach Zweitinjektion hatte das Tier wieder einen unauffälligen Sinusrhythmus. Die Sektion ergab ein typisches SSP.

Zum Unterschied zu den 3 eben genannten Tieren zeigte ein Tier 24 Stunden nach auslösender Dosis gleichfalls einen allerdings als präfinal gewerteten Kammereigenrhythmus, dessen Frequenz ständig abnahm. Das Kaninchen starb während seiner Rhythmusstörung. Die Sektion ergab ein typisches SSP. - Während der übrigen Beobachtungszeit hatte dieses Kaninchen keine Rhythmusstörungen gezeigt.

Parasystolie

Normalerweise depolarisiert eine Erregungswelle, die im allgemeinen vom Sinusknoten ausgeht und sich über das Herz ausbreitet, jede einzelne Zelle und vernichtet dadurch die Reizbildung in tiefer gelegenen Zentren, da diese eine langsamere Frequenz haben. Gelegentlich kann es aber vorkommen, daß ein zweites - ein ektopes - Zentrum gegenüber den übergeleiteten Erregungen eine sogenannte Schutzblockierung aufweist. Dies bedeutet, daß das ektope Zentrum rhythmisch seine Reize unabhängig von der Tätigkeit des anderen Zentrums bilden und aussenden kann. Diese werden von der Herzmuskulatur in Form von Parasystolen beantwortet, sofern sie nicht in die Refraktärzeit der übergeleiteten Sinusschläge eintreffen. Experimentell ist z.B. eine Parasystolie erreicht worden, indem auf die Oberfläche eines freigelegten Hundeherzens 0,5%ige Veratridinlösung getropft wurde (23).

Das Vorliegen einer Parasystolie kann man im Elektrokardiogramm an folgenden 3 Charakteristika erkennen (10):

1. Parasystolen weisen keine fixe Kupplung zum Normalschlag auf, da ihre Entstehung unabhängig von diesem ist.
2. Das Auftreten von Kombinationssystolen erklärt sich durch die Möglichkeit, daß die Parasystolen in die PQ-Zeit der Sinusschläge eintreffen, so daß Teile der Kammern über die Tawaraschenkel her erregt werden, andere Teile von dem ektopen Zentrum aus. Die QRS-Konfiguration der Kombinationssystole zeigt dann ein Mischbild zwischen einer übergeleiteten Herzerregung und einer Parasystole.
3. Treten mehrere Sinusschläge zwischen zwei Parasystolen auf, so beträgt das von Parasystolen freie Intervall ein ganzes Vielfaches von dem kleinsten Abstand zweier Parasystolen.

Bei einer Parasystolie kann man einmal nach der Lokalisation ihres ektopen Zentrums eine supraventrikuläre Form, die allerdings sehr selten beobachtet wird, von einer ventrikulären Form unterscheiden.

Zum anderen kann man einen Unterschied nach der Frequenz des Parasystoliezentrums treffen.

1. Die bradykarde Form der Parasystolie mit einfacher Interferenz, bei welcher das Parasystoliezentrum langsamer arbeitet als der Grundrhythmus.
2. Die tachykarde Form der Parasystolie mit Austrittsblockierung, bei der aber zeitweise die Erregung des ektopen Zentrums der angrenzenden Herzmuskulatur nicht übermittelt wird, da sonst nur eine von diesem Zentrum ausgehende Tachykardie resultieren würde.
3. Bei sehr geringem Frequenzunterschied zwischen Sinus- und Parasystolierhythmus kann eine Parasystolie in Form eines periodischen Steuerungswechsels in Erscheinung treten. Die Erregung der Kammern erfolgt dann abwechselnd eine Zeit lang vom Sinusknoten und dann wieder vom Parasystoliezentrum her. Bei den geringen Frequenzunterschieden erfolgt der Übergang von einem Rhythmus zum anderen häufig über Kombinationssystolen.

Von den 20 Tieren, die nach Endotoxingabe Rhythmusstörungen zeigten, wiesen 5 Tiere eine Parasystolie auf. Die Reizbildungsfrequenz des Sinusknotens und des ektopen Zentrums war nahezu gleich, so daß durch den geringen Frequenzunterschied bei allen 5 Tieren eine Parasystolie in Form eines periodischen Steuerungswechsels resultierte (Abb. 11).

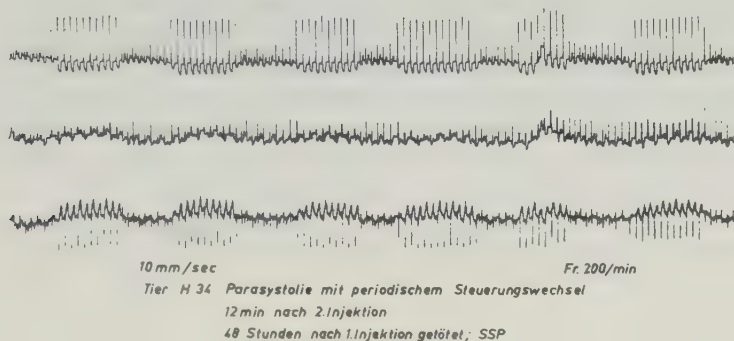


Abbildung 11

Die Veränderung der 4. Herzaktion in der 5. Parasystolen-Periode ist exogener Genese (kurze Bewegung des Kopfes).

Zwei Tiere wiesen diese Form der Parasystolie nach präparativer Dosis auf. Eins von diesen beiden Tieren zeigte zuvor von der 18. bis 20. Minute nach Injektion eine Polygeminie, bekam die Parasystolie von der 36. bis 40. Minute und starb 5 Minuten später. Das zweite Tier wies nur von der 37. bis 57. Minute eine Parasystolie auf. Der Tod trat 2 Stunden 45 Minuten nach der Injektion ein.

Bei weiteren zwei Tieren konnte eine Parasystolie nach auslösender Dosis beobachtet werden. Eins von beiden Tieren hatte bereits von der 80. bis 85. Minute nach präparativer Dosis eine Polygeminie. Dasselbe Tier zeigte ab der 5., 22. und 26. Minute nach Zweitinjektion immer über eine Minute

c) Zeitpunkt der Rhythmusstörungen

Die Rhythmusstörungen traten am häufigsten zwischen der 30. und 40. Minute nach Erst- bzw. 20. und 40. Minute nach Zweitinjektion auf (Abb. 13). Da in den ersten 30 Minuten nach Erstinjektion 4mal hingegen in dem entsprechenden Zeitraum nach Zweitinjektion 14mal Rhythmusstörungen auftraten, scheinen Rhythmusstörungen nach Zweitinjektion früher und gehäuft vorzukommen, zumal sie von der 30. bis 60. Minute nach Erst- bzw. Zweitinjektion jeweils gleich häufig (10mal) nachweisbar waren. Da auch außerhalb der obligaten Beobachtungszeit von 80 bis 90 Minuten Rhythmusstörungen gelegentlich auftraten, wurden sicher nicht alle Rhythmusstörungen erfaßt.

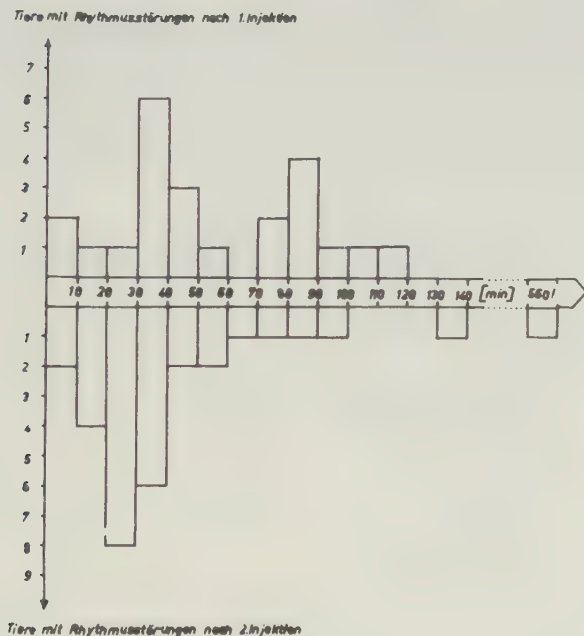


Abbildung 13

Auf der Abszisse ist die Zeit nach Injektionsbeginn aufgetragen, auf der Ordinate die Anzahl der Tiere, die jeweils in dem zugehörigen 10 Minuten-Intervall Rhythmusstörungen zeigten.

d) Dauer der Rhythmusstörungen

Am häufigsten dauerte eine Rhythmusstörung 1 Minute lang an (12 mal); 5 mal 2 Minuten; 4 mal 3 Minuten; 4 mal 4 Minuten; 4 mal 5 Minuten; 1 mal 7 Minuten; 3 mal 10 Minuten; 4 mal 10-15 Minuten; 1 mal 20 Minuten und 1 mal 41 Minuten. Im Gegensatz zu Abb. 13 sind in dieser Zusammenfassung Rhythmusstörungen mehrfach aufgeführt worden, wenn sie in einem 10 Minuten-Intervall mehrmals auftraten und verschwanden.

Die Rhythmusstörungen konnten in drei Stärkegrade eingeteilt werden:

1. Leichte Form : n:l bis 1:l Extrasystolie (Bigeminie)
2. Mittelschwere Form: Trigeminie, Polygeminie
3. Schwere Form : Kammertachykardie (diese dauerte mindestens 1 Minute lang an), Parasystolie

Eine Abhängigkeit zwischen Dauer und Art der Rhythmusstörungen - z.B. in dem Sinne, daß schwere Formen der Extrasystolie beim Einzeltier länger anhielten - konnte dann festgestellt werden, wenn bei einem Tier die Zeiten bei mehrfachen Rhythmusstörungen nach einer Injektion addiert und sie jeweils der schwersten Form zugeordnet wurden.

Beispiel Tier Me 30, s. Tabelle 2:

3 Minuten Polygeminie und 4 Minuten Parasystolie werden als schwere Form der Rhythmusstörung über 7 Minuten gewertet.

Legende zu Tabelle 2

R.	: Rhythmusstörungen
a.A.	: absolute Arrhythmie
su Es	: supraventrikuläre Extrasystolen
Er	: Ersatzrhythmus
E	: Extrasystolie
B	: Bigeminus
T	: Trigeminus
P	: Polygeminie
Ka	: Kammereigenrhythmus
Pa	: Parasystolie

Alle Zeitangaben sind in Minuten

I : Frühtod nach Erstinjektion; II : Frühtod nach Zweitinjektion.
III : Tod nach Zweitinjektion, SSP; IV : Pernocton^R getötet SSP;
V : Pernocton^R getötet, kein SSP

e) Zusammenfassende Übersicht über Art, Zeitpunkt und Dauer der Rhythmusstörungen

	Tier	R.n.1.I.	Dauer	Art	Tod n.1.I.	R.n.2.I.	Dauer	Art	Tod n.2.I.
I	P 8	35.-40.	5	a.A.	60				
	Pc 10	33.-34.	1	B,E	60				
	N 2	71.-73.	2	P,E	94				
		88.-92.	4	P,E					
	Me 8	37.-57.	20	Pa	165				
II	Me 30	18.-20.	3	P,E	45				
		36.-40.	4	Pa					
	N 1	28.-42.	14	P,E		15.-16.	1	P,E	45
						18.-20.	2	P	
						23.-24.	1	P, su ES	
						29.-35.	5	(34.-35.)	
	P 9					19.-60.	41	Ka	60
	N 5					91.-92.	1	Pa	180
						130.-140.	11	Pa	
	Me 16	76.-90.	14	P,E		19.-21.	2	P,E	22
	Me 26	80.-85.	5	P,E		5.-6.	1	Pa	38
						22.-23.	1	Pa	
						26.-27.	1	Pa	
						28.-37.	10	Pa	
	Me 31	82.-84.	2	B,E		10.-15.	5	Er	240
						27.-28.	1	Ka	
						79.-80.	1	Ka	
III	H 145	2.-3.	1	P,T,E					n.11. Std.
	P 3					39.-42.	3	B,E	n.11 Std.
	P 5					51.-61.	10	B	n.10 Std.
IV	H 34	30.-31.	1	B,E		7.-20.	13	Pa	
		36.-40.	4	B,E					
	H 83	47.-50.	3	B		563.-570	7	Ka	Pernocton ^R getötet
	H 164					28.-31.	3	B	
	Me 11					24.-26.	4	B	
V	H 138	3.-4.	1	P,E					
		102.-112.	10	P,E					Pernocton ^R getötet
	Me 6					29.-31.	2	B,E	

Tabelle 2

f) Übersicht über die Reaktion von 50 Tieren auf Endotoxin

Erst-injektion

50 Tiere
(13)

Frühtod
8 Tiere
(5)

24 Std.überlebt
42 Tiere
(8)

Zweit-injektion

42 Tiere
(13)

gestorben
19 Tiere
(8)

24 Std.überlebt
23 Tiere
(5)

Frühtod
10 Tiere
(6)

gestorben n.6.Std.
9 Tiere
(2)

SSP
8 Tiere
(2)

kein SSP
1 Tier
(0)

SSP
11 Tiere
(4)

kein SSP
12 Tiere
(1)

Frühtod

SSP

kein SSP

Summe

Tiere

18

19

13

50

Unter-suchungs-perioden

28

38

26

92

(x)n.1.I.

9

3

1

13

(x)n.2.I.

6

6

1

13

Summe (x)

15

9

2

26

Tabelle 3

(x) : Anzahl der Tiere mit Rhythmusstörungen

Bei den 8 Tieren, die nach Erstinjektion einem Endotoxinschock erlagen, trat der Tod in den ersten 210 Minuten nach der Injektion ein.

Nach der Zweitinjektion starben 19 Tiere spontan. Von diesen waren 10 Tiere innerhalb der ersten 4 Stunden nach der Injektion tot, sie hatten kein SSP; die anderen 9 Tiere verendeten in einem Zeitraum von 6 bis 24 Stunden nach Zweitinjektion, sie hatten bis auf ein Tier alle ein SSP. Dieses Tier zeigte keine Rhythmusstörungen. Bei seiner Sektion konnte makroskopisch keine Todesursache festgestellt werden.

Bei Prüfung der Differenz relativer Häufigkeit anhand einer Vierfelder-tafel ergab sich, daß bei der Tiergruppe mit dem Frühtod im Vergleich zu der mit einem SSP Rhythmusstörungen häufiger auftraten. (Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,01$). Hingegen war das häufigere Vorkommen von Rhythmusstörungen bei der Tiergruppe, die ein SSP aufwies, gegenüber der, die kein SSP zeigte, statistisch nicht zu sichern.

Nach der Erst- und nach der Zweitinjektion hatten jeweils 13 Tiere Rhythmusstörungen. Da 6 Tiere sowohl nach Erst- als auch nach Zweitinjektion Rhythmusstörungen zeigten, wiesen insgesamt 20 von 50 Tieren Störungen ihrer Herzschlagfolge auf.

von den beiden Tieren, die nur nach der Erstinjektion eine Rhythmusstörung hatten, wies sie das eine von der 2. - 3. Minute (das Tier starb spontan und hatte ein SSP), das andere von der 3. - 4. Minute und von der 102. - 112. Minute auf (dieses Tier wurde getötet und hatte makroskopisch kein SSP).

g) Einfluß der Ohrvenenkatheter

	Tiere	Untersuchungs- perioden	Rhythmus- störungen	Tiere mit Rhythmusstörungen
mit Ohrvenen- katheter	35	64	18	14
ohne Ohrvenen- katheter	15	28	8	6
Summe	50	92	26	20

Tabelle 4

Von 35 Tieren mit Ohrvenenkatheter hatten 14, von 15 Tieren ohne Ohrvenenkatheter hatten 6 Rhythmusstörungen. Die 14 Tiere mit Ohrvenenkatheter wiesen ihre 18 Rhythmusstörungen in 25 Untersuchungsperioden auf, da 3 Tiere nach Erstinjektion starben. Die 6 Tiere ohne Ohrvenenkatheter zeigten ihre 8 Rhythmusstörungen in 10 Untersuchungsperioden, da 2 Tiere nach Erstinjektion starben. Man kann aus Tabelle 4 entnehmen, daß beide Tiergruppen sowohl auf die Anzahl der Tiere als auch auf die Untersuchungsperioden bezogen in gleicher Häufigkeit Rhythmusstörungen aufweisen.

h) Äußeres Verhalten der Tiere bei Rhythmusstörungen

Die 20 Tiere bekamen die Störungen ihrer Herzschlagfolge immer vollkommen unerwartet, d.h. es trat bei den Tieren zu diesem Zeitpunkt oder kurz zuvor weder eine Verschlechterung noch eine Besserung ihres allgemeinen Zustandes ein. Auch konnte man nicht aus der Schwere des klinischen Bildes schließen, ob ein Tier Rhythmusstörungen bekommen würde oder nicht. Die Tiere waren vor und während der heterotropen Reizbildung ihres Herzens auch nicht auffallend unruhig, so daß bei den Tieren mit liegendem Ohrvenenkatheter eine mechanische Reizung durch den liegenden Katheter auch aus diesem Grunde unwahrscheinlich ist.

IV. DISKUSSION

Die erheblichen Störungen der Erregungsrückbildung bei den Kaninchen, die 48 Stunden nach präparativer Dosis getötet werden und ein SSP aufweisen, könnten einmal durch die von Apitz (1) beschriebenen degenerativen Veränderungen im Sinne von Verfettung und verkalkten Herzmuskelnekrosen hervorgerufen sein, die er aber nicht für eine Folge der Umstimmung durch mehrfache Injektion hält. Da Herzmuskelnekrosen beim SSP aber nur in 42% der Fälle nachzuweisen sind (3, 4), die erheblichen Störungen der Erregungsrückbildung aber bei allen Tieren auftraten, die ein SSP entwickeln, bei den gleich lang überlebenden ohne SSP aber nicht, erscheint ihre Deutung als Ausdruck einer Coronarinsuffizienz (5) auf Grund der im protrahierten Schock bestehenden coronaren Minderdurchblutung wahrscheinlich.

Dieselben Tiere zeigen mit einer QT-Verlängerung eine zweite auffällige Veränderung in ihren Elektrokardiogrammen. Da diese QT-Verlängerung nicht auf einer alleinigen Verlängerung der ST - Strecke bei sonst unauffälligen T - Wellen beruht, kann als ihre Ursache keine Hypokalzämie angenommen werden. Im übrigen können QT-Verlängerungen durch die verschiedensten Krankheitsbilder hervorgerufen sein, wie z.B. Hypertonie, Herzinfarkt, totaler a-v Block, Infektionen, Intoxikationen, Störungen des hormonalen Gleichgewichts, Lebererkrankungen, Porphyrie, Kachexie, cerebrale Insulte usw.. (10). Da die Tiere gleichzeitig die deutlichen Erregungsrückbildungsstörungen aufweisen, liegt der Gedanke nahe, daß beide Erscheinungen durch die gleiche Ursache - die im protrahierten Schock bestehende coronare Minderdurchblutung - hervorgerufen sind.

Bei zahlreichen Tieren sind die elektrokardiographischen Zeichen wie bei einem akuten Cor pulmonale zu finden. Diese Veränderungen sind z.T. flüchtig und werden, da sie oft nur gering ausgeprägt sind, nicht gewertet, zumal die Methodik zu ihrer sicheren Feststellung unzureichend ist. Schwere Veränderungen im Sinne eines akuten Cor pulmonale sind irreversibel. Ihre Bedeutung wird im Zusammenhang mit den Rhythmusstörungen diskutiert.

Wie sind die beobachteten Rhythmusstörungen zu deuten?

Nach Levine (19) ist bekannt, daß nicht narkotisierte Kaninchen, die unter keinem äußeren Zwang stehen und die sich gegen nichts zu wehren haben, keine Rhythmusstörungen zeigen. Wenn die beiden letzten Voraussetzungen nicht gegeben sind, treten nach seinen Beobachtungen häufige ventrikuläre Extrasystolen auf. Rhythmusstörungen im engeren Sinne treten bei den Tieren aus den Leerversuchen, die nur physiologische Kochsalzlösung unter sonst gleichen Bedingungen wie die Endotoxintiere erhalten, nie auf. Aus diesen Leerversuchen wird geschlossen, daß bei den Tieren, denen Endotoxin injiziert wird, die äußeren Versuchsbedingungen nicht für das Auftreten der Rhythmusstörungen verantwortlich gemacht werden können.

Nach allgemeiner Erfahrung können Herzkatheter durch mechanische Reizung Extrasystolen erzeugen. Die Rhythmusstörungen treten jedoch bei den vorliegenden Untersuchungen beim vollkommen ruhig liegenden Tier auf, sodaß eine mechanische Reizung durch den liegenden Ohrvenenkatheter als ihre Ursache unwahrscheinlich ist, zumal bei der Sektion das Katheterende nur in den seltensten Fällen im rechten Herzen liegt. Da die Tiere ohne Ohrvenenkatheter in gleicher Häufigkeit Rhythmusstörungen aufweisen, kann geschlossen werden, daß die liegenden Ohrvenenkatheter das Auftreten der unter Endotoxin beobachteten Rhythmusstörungen nicht begünstigen.

Somit kann angenommen werden, daß das Auftreten der Rhythmusstörungen in ursächlichem Zusammenhang mit den Endotoxininjektionen steht. Gegen eine unmittelbare Auslösung von Rhythmusstörungen durch Endotoxin spricht die Tatsache, daß die Rhythmusstörungen nicht regelmäßig, sondern nur in 26 von 92 Untersuchungsperioden zu beobachten sind. Außerdem ist bekannt (11), daß Endotoxin keine direkte Wirkung auf das Myokard ausübt. Die Rhythmusstörungen als Folge einer alleinigen Coronarinsuffizienz, d.h. ohne zusätzlichen das Herz belastenden Faktor, zu deuten, erscheint nicht berechtigt, da sie jeweils nur phasenweise in Erscheinung treten und nicht wie die elektrokardiographischen Zeichen der Ischämie mit fortschreitender Zeit zunehmen.

Da bekannt ist, daß unter Endotoxineinwirkung vasoaktive Substanzen freigesetzt werden (12, 13), die die Herzschlagfolge beeinflussen könnten, erscheint es naheliegender, diese Substanzen für das Auftreten der Rhythmusstörungen verantwortlich zu machen. Auch hierbei sind zwei Mechanismen denkbar: einmal könnte es sich um eine direkte Einwirkung dieser Stoffe auf das Myokard und sein spezifisches Erregungsleitungsgewebe handeln, zu anderen könnten diese Substanzen zu einer Umstellung der hämodynamischen Verhältnisse führen, die ihren Ausdruck in entsprechenden Veränderungen des Elektrokardiogramms findet. Bei der Analyse der Form der QRS-Komplexe, die während der Rhythmusstörungen im engeren Sinne auftreten, fällt auf, daß sie jeweils linksschenkelblockartig konfiguriert sind (s.z.B. Abb. 6, 8, 9), während die vereinzelt auch bei den Leerversuchen auftretenden Extrasystolen auch rechtsschenkelblockartige Konfiguration aufweisen. Das spricht - cum grano salis - für eine rechtsventrikuläre Auslösung der Rhythmusstörungen im engeren Sinne. Den höchsten Anteil an Rhythmusstörungen zeigen jene Tiere, die ausgeprägte elektrokardiographische Zeichen eines akuten Cor pulmonale aufweisen. Rhythmusstörungen treten beim akuten Cor pulmonale gehäuft auf (10). Bekannt ist auch, daß es im Endotoxinschock zu einer Widerstandserhöhung im pulmonalen Gefäßgebiet kommt (15, 16). Damit gewinnt die Annahme an Berechtigung, die nach Endotoxingabe beobachteten Rhythmusstörungen als Ausdruck einer - durch freigesetzte Mediatoren vermittelten - hämodynamischen Umstellung mit Auswirkung auf das Herz im Sinne eines akuten Cor pulmonale zu deuten. Diese Rechtsherzbelastung könnte außerdem die Ansprechbarkeit des Reizbildungsgewebes auf die freigesetzten Mediatoren heraufsetzen.

Auffallend häufig treten Kombinationssystolen und parasystolische Rhythmusstörungen auf. 5 Kaninchen zeigen eine Parasystolie mit periodischem Steuerungswechsel der Kammern. Die längste beobachtete Dauer dieser Rhythmusstörung beträgt 20 Minuten, eine verhältnismäßig lange Zeit, zumal Scherf et al. (23) beim Hundeherz durch Auftropfen von veratridinlösungen eine Parasystolie über 3 bis 5 Minuten beobachten

konnte. Bei den Tieren mit einer Kammertachykardie werden auch vereinzelte Kombinationsschläge beobachtet, sodaß auch hier die Annahme einer Parasystolie in der tachykarden Varianten naheliegt, bei der die Austrittsblockierung über längere Zeit fortgefallen ist. Die anderen Tiere, die einen Bigeminus oder eine Polygeminie aufweisen, haben teilweise auch zahlreiche Kombinationssystolen. Auch bei den Ersatzrhythmen treten Kombinationsschläge auf. Die vielen Kombinationsschläge lassen die Vermutung aufkommen, daß es sich ebenfalls um eine versteckte Parasystolie handeln könnte. Eine auffallende Neigung der Kaninchen zur Entwicklung von Parasystolien braucht nicht auf einer "spezifischen Wirkung" des Endotoxins zu beruhen, sondern auf einer Eigenart des Kaninchenherzens, möglicherweise wegen seiner hohen Herzfrequenz.

Das Auftreten einer solchen Rhythmusstörung könnte man sich so vorstellen: Fällt eine ektope Erregung vor der nächsten Sinuserregung ein, entsteht bei Ansprechbarkeit der Kammern eine Extrasystole, trifft die ektope Erregung später auf und interferiert demzufolge mit der nächsten vom Sinusknoten ausgehenden Erregung im Bereich der Kammern, entwickelt sich eine Kombinationserregung. Bei gleichbleibender Frequenz des Ektopiezentrums muß es bei langsameren Sinusrhythmus zu Extrasystolen, bei schnelleren zu Kombinationssystolen Anlaß geben. Liegt die Frequenz des schutzblockierten Ektopiezentrums nahe bei der des Sinusknotens und zeigt letzterer geringe Schwankungen seiner Frequenz, sind die Bedingungen für das Auftreten einer Parasystolie mit periodischem Steuerungswechsel der Kammer gegeben.

Aufschlußreich ist weiterhin, wie häufig die Rhythmusstörungen bei den einzelnen Tiergruppen auftreten. So fällt auf, daß die 18 Kaninchen, die innerhalb einiger Stunden nach Erst- bzw. Zweitinjektion einem Endotoxinschock erliegen, in 28 Untersuchungsperioden 15 mal Rhythmusstörungen zeigen. Die 19 Tiere, die spontan sterben oder getötet werden und bei Sektion ein SSP zeigen, weisen 9 mal in ihren 38 Untersuchungsperioden Rhythmusstörungen auf. Bei den 13 Tieren, die bei Sektion kein SSP aufweisen, können nur 2 mal Störungen der

Herzschlagfolge in 26 Untersuchungsperioden beobachtet werden. Das häufigere Vorkommen von Rhythmusstörungen bei der Tiergruppe, die ein SSP aufweist, ist gegenüber jener, ohne SSP, statistisch allerdings nicht zu sichern. Obwohl sich bei den 12 Tieren 24 Stunden nach der auslösenden Dosis keine makroskopischen Veränderungen im Sinne eines SSP nachweisen lassen, können sie doch eine Reaktion auf Endotoxin zeigen. Dies geht auch daraus hervor, daß die QT - Zeit dieser Tiere zum Zeitpunkt ihrer Tötung zwar nicht eindeutig verlängert ist, aber bis auf 2 Ausnahmen oberhalb des Mittelwertes der Normalfälle liegt. Die einzelnen Tiere besitzen demnach eine verschiedene Empfindlichkeit gegenüber dem Endotoxin bzw. den dadurch freigesetzten vasoaktiven Substanzen.

Welche der unter Endotoxin freigesetzten Substanzen, bzw. welches Zusammenspiel der zahlreichen möglichen Mediatoren für den speziellen Einfluß auf die Störung der Herzschlagfolge verantwortlich gemacht werden kann, müßte in späteren Untersuchungen geklärt werden.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 50 nicht narkotisierten Kaninchen wurde unter den Versuchsbedingungen zum Auslösen eines SSP mindestens 80 bis 90 Minuten lang nach der präparativen und auslösenden Endotoxininjektion fortlaufend die Extremitätenelektrokardiogramme geschrieben.

Unter diesen Bedingungen konnten gerichtete Veränderungen der Herzfrequenz oder des elektrokardiographischen Lagetyps, sowie Abweichungen der P-Wellen, PQ-Zeiten oder der QRS-Komplexe nicht nachgewiesen werden.

11 Tiere, die 24 Stunden nach auslösender Dosis getötet wurden und ein SSP auswiesen, zeigten erhebliche uncharakteristische Erregungsrückbildungsstörungen sowie eine Verlängerung der QT-Zeit. Diese Veränderungen waren bei ebenso lange überlebenden Tieren ohne SSP nur andeutungsweise erkennbar. Sie werden durch die im protrahierten Schock verminderte Durchblutung des Herzmuskels - das Coronargefäßsystem wird zur Kreislauferipherie - am besten erklärt.

Flüchtige elektrokardiographische Veränderungen wie bei einem akuten Cor pulmonale wurden nicht gewertet, da die Methodik zu ihrer sicheren Feststellung unzureichend war. Achtmal wurde ein irreversibles Cor pulmonale beobachtet.

Die auffälligsten Veränderungen in den Elektrokardiogrammen waren " spontane Rhythmusstörungen " (vereinzelte Extrasystolen sowie präfinale Störungen der Herzschlagfolge wurden nicht zu ihnen gerechnet), die in Form einer Bigeminie, salvenförmigen Extrasystolie und der Parasystolie 26 mal in 92 Untersuchungsperioden nachweisbar waren. Sie waren bei den Tieren, die im Endotoxinschock starben, statistisch gesichert häufiger zu beobachten als bei denen, die auch die zweite Injektion um mehr als 6 Stunden überlebten. Die Rhythmusstörungen traten am häufigsten zwischen der 30. und 40. Minute nach Erst- bzw. zwischen der 20. und 40. Minute nach Zweitinjektion auf. Aus der Konfiguration der QRS-Komplexe und dem häufigen Zusammentreffen von Rhythmusstörungen mit dem auf ein akutes Cor pulmonale hinweisenden Mc Ginn-White-Syndrom

wird auf eine rechtsventrikuläre Genese der Rhythmusstörungen geschlossen. Am wahrscheinlichsten erscheint zu ihrer Erklärung die Annahme einer durch freigesetzte Mediatoren verursachten hämodynamischen Umstellung mit Entwicklung eines akuten Cor pulmonale.

Tiere mit und ohne liegenden Ohrvenenkatheter zeigten in gleicher Häufigkeit Rhythmusstörungen.

20 Tiere erhielten unter den gleichen äußeren Versuchsbedingungen den Endotoxinmengen äquivalente Mengen physiologischer Kochsalzlösungen. Diese Leerversuche bewiesen, daß die Elektrokardiogrammveränderungen nicht durch die äußeren Versuchsbedingungen hervorgerufen wurden.

VI. L I T E R A T U R

1. Apitz, K.: Die Wirkung bakterieller Kulturfiltrate nach Umstimmung des gesamten Endothels beim Kaninchen. *Virchows Arch. path. Anat.* 1, 293 (1934)
2. Apitz, K.: A study of the generalized Schwartzman phenomenon. *J. Immunol.* 29, 255 (1935)
3. Brunson, J.G., Ch.N. Gamble and L. Thomas: Morphologic changes in rabbits following the intravenous administration of meningococcal toxin (The effects produced in young and in mature animals by a single injection) *Amer. J. Path.* 31, 489 (1955)
4. Brunson, J.G., L. Thomas and Ch.N. Gamble: Morphologic changes in rabbits following the intravenous administration of meningococcal toxin (Two appropriately spaced injections the role of fibrinoid in the generalized Schwartzman reaction) *Amer. J. Path.* 31, 655 (1955)
5. Büchner, F. und W.v. Lucadou: Elektrokardiographische Veränderungen und disseminierte Nekrosen des Herzmuskels bei experimenteller Coronarinsuffizienz *Beitr. path. Anat.* 93, 169 (1934)
6. Bunse, W. und H. Jahn: Histaminantagonismus und Herzkreislaufkurve *Ärztl. Wschr.* 29, (6. Jg. Heft 2) (1951)
7. Crippe, L.H. and W.R. Riley: Electrocardiographic studies of the effect of histamine on the cardiac mechanism *Amer. Heart J.* 41, 423 (1951)
8. Franke, F.E. and Dan Richert: Effects of sublethal doses of a polysaccharide from *Serratia marcescens* on the electrocardiogram, blood ascorbic acid, and nonprotein nitrogen of the dog. *J. nat. Cancer Inst.* 5, 179 (1944)
9. Hinshaw, L.B., Margaret M. Jordan and James A. Vick: Histamine release and endotoxin shock in the primate *J. clin. Invest.* 40, 1631 (1961)
10. Holzmann, M.: Klinische Elektrokardiographie Thieme: Stuttgart 1961

11. Gilbert, R.P.: Mechanisms of the hemodynamic effects of endotoxin
Physiol. Rev. 40, 245 (1960)
12. Kobold, E.E.,
R.Lovell, W.Katz and
A.P. Thal: Chemical mediators released by endotoxin
Surg. Gynec. Obstet. 118, 807 (1964)
13. Kobold, E.E.,
R. Pruett and
A.P. Thal: Quantitation and identification of vasoactive substances liberated from blood and tissue by E-coli endotoxin in dogs.
Clin.Res. 10, 289 (1962)
14. Krecke, H.J.: Zum generalisierten Shwartzman-Phänomen (Sanarelli - Shwartzman - Phänomen) und seiner Bedeutung für die menschliche Pathologie
Veröffentlichungen aus der morphologischen Pathologie, Heft 69
Fischer: Stuttgart 1964
15. Kuida, H.K.,
L.B. Hinshaw,
R.P. Gilbert and
M.B. Visscher: Effect of gramnegative endotoxin on pulmonary circulation
Amer.J.Physiol. 192, 335 (1958)
16. Kuida, H.K.,
R.P. Gilbert,
L.B. Hinshaw,
J.G. Brunson and
M.B. Visscher: Species differences in effect of gramnegative endotoxin on circulation
Amer.J.Physiol. 200, 1197 (1961)
17. Lasch, H.G.,
H.J. Krecke,
F.Rodriguez-Erdmann,
F. Sessner und
G. Schütterle: Verbrauchskoagulopathien (Pathogenese und Therapie)
Folia hämat. 6, 1 (1961)
18. Lepeschkin, E.: Das Elektrokardiogramm
Steinkopff, Dresden und Leipzig 1957.
3. Aufl., p. 130
19. Levine, H.D.: Spontaneous changes in the normal rabbit electrocardiogram
Amer.Heart J. 24, 209 (1942)
20. Marey: zit. nach Holzmann
21. Ruskin, A. and
G. Decherd: Electrical systole (QT intervall) of rabbit heart
Proc.Soc.exper.Biol.Med.63, 117(1946)
22. Sanarelli, G.: De la pathogenie du choléra:
Le choléra expérimental
Ann.Inst.Pasteur 38, 11 (1924)
23. Scherf, D. and
F.B. Chick: Experimental parasystole
Amer. Heart J. 42, 212 (1951)

24. Schinzel, G.: Das Elektrokardiogramm der kleinen
Laboratoriumstiere
Med. Diss., München 1933
25. Schwartzman, G.: A new phenomenon of local skin
reactivity of *b. typhosus* culture
filtrate.
Proc.Soc.exp.Med. 25, 560 (1927/28)
26. Veith, G.: Experimentelle Untersuchungen zur
Wirkung von Adrenalin auf den
Herzmuskel
Arch.KreislForsch. 6, 335 (1940)
27. Weil, M.H.,
I.D. Mac Lean,
M.B. Visscher and
W.W. Spink: Studies on the circulatory changes
in the dog produced by endotoxin
from gramnegative microorganisms.
J.clin.Invest. 35, 1191 (1956)

Diese Arbeit geht auf eine Anregung von Herrn Prof. Dr. H.G. Lasch zurück. Ich danke ihm für die Übertragung der Aufgabe und die Möglichkeit, in seiner Klinik arbeiten zu dürfen.

Für die stetige Betreuung möchte ich Herrn Dr. F. Heinrich herzlich danken. Er half mir nicht nur, technische Schwierigkeiten zu beseitigen, sondern führte mich in das spezielle Gebiet der Deutung von Elektrokardiogrammen ein.

Lebenslauf

Am 13.12.1943 wurde ich als Tochter des Studienrats Heinrich Mentel und seiner Ehefrau Rose geb. Meffert in Brandenburg/Havel geboren. Im April 1945 mußte meine Mutter mit mir Brandenburg verlassen und floh nach Kassel. Dort besuchte ich ab Ostern 1950 die Volksschule und ab 1954 ein halbes Jahr die Sexta der Heinrich-Schütz-Schule. Im Herbst 1954 wechselte ich wegen Versetzung meines Vaters in die Schwalmschule in Treysa und 5 Jahre später aus dem gleichen Grund in die Untersekunda der Ricarda-Huch-Schule in Gießen über. Dort bestand ich am 26.2.1963 die Reifeprüfung. Seit dem Sommer-Semester 1963 studiere ich an der Justus Liebig-Universität Gießen Medizin. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung bestand ich am 3.3.1964, die ärztliche Vorprüfung am 28.9.1965. Meine Versuche machte ich von Herbst 1966 bis zum Sommer 1967. Im Herbst 1968 werde ich mich zur ärztlichen Prüfung vor dem Prüfungsausschuß in Gießen melden.

Seit dem 1. März 1968 bin ich mit Dr.med. Dietrich Nolte verheiratet. Am 31. Januar 1969 bestand ich die ärztliche Prüfung vor dem Prüfungsausschuß der Medizinischen Fakultät in Gießen.

Ina Nolte

FOTO-DRUCK LENZ • 63 Gießen • Riegelplatz 32/Ecke Ludwigstraße • Telefon 0641-77449